

Antitumor Peptide

Verbesserung der Aktivität, Spezifität und Stabilität von Antitumor Peptiden gegen humanes malignes Melanom

Programm / Ausschreibung	Bridge, Brückenschlagprogramm, 23. Ausschreibung Bridge 1	Status	abgeschlossen
Projektstart	01.10.2016	Projektende	20.01.2020
Zeitraum	2016 - 2020	Projektlaufzeit	40 Monate
Keywords	Antitumor Peptide; humanes malignes Melanom; Metastasen; Immunsystem		

Projektbeschreibung

In 2 vorangegangenen FWF-Projekten konnte die Basis zur Entwicklung neuartiger Antikrebstherapeutika basierend auf einem für Krebszellen selektiven Wirkungsmechanismus gelegt werden. In Projekt P20760-B11 konnten wir erfolgreich beweisen, dass Krebszellen und Metastasen, als auch Chemo-resistente Krebsarten ein einzigartiges und neues Target in Form des negativ geladenen Phospholipids Phosphatidylserin (PS) spezifisch auf ihrer Oberfläche präsentieren. Das lieferte die wichtige Grundlage für das 2. Projekt P24608-B23 zum Design und der Optimierung von kationischen Antitumor Peptiden, die aus dem menschlichen Abwehrpeptid Lactoferricin, einem Effektor Molekül der angeborenen Immunabwehr, abgeleitet wurden und über das Target PS in Krebszellen eindringen und daher unabhängig von Mutationen oder Resistenzen interagieren können. Im Zuge dieser Vorarbeiten erhaltene Lead Compounds wurden in Vivo in Maus Xenografts in ihre Wirkung auf schwer therapierbare Krebsarten der Haut und des Hirns, wie das maligne Melanom und das Glioblastom getestet. Die erhaltenen Peptidderivate wurden zum Patent angemeldet. Der nun dargestellte Projektantrag hat die weitere Optimierung dieser Antitumor Peptide für eine zukünftige Behandlung von malignem Melanom am Menschen zum Ziel. Zur Erreichung dieses Ziels werden folgende Lösungsvorschläge unter Verwendung verschiedenster Technologien und Methoden erbracht. Durch weiteres Screening nach membranaktiven amphipathischen Peptidderivaten abgeleitet von Lactoferricin sollen in 2D und 3D in Vitro-Systemen des malignen Melanoms und dessen Metastasen weitere potentiell aktive und für Krebszellen spezifische Peptidderivate ermittelt werden, die einen sogar noch verstärkten therapeutischen Index aufweisen als die bereits ausgezeichneten Peptidderivate der vorangegangenen FWF-Projekte. Diese sollen verschiedensten Stabilitätsuntersuchungen unterzogen werden um eine effektive Anwendung in Vivo in Gegenwart von Komponenten des Blutes oder des Magens zu garantieren. Aktive und stabile Kandidaten werden in einem Maus Melanom Xenograft nach subkutaner, sowie intravenöser Verabreichung auf ihre spezifische Toxizität gegen Krebszellen untersucht. Weitere Studien sind der Prävention des Auftretens von Rezidiven, sowie Metastasen in der Zellkultur als auch in Vivo gewidmet, ein wichtiger Faktor in der erfolgreichen Therapie. Der Einfluss der Peptidwirkstoffe auf das Immunsystem, das idealerweise unterstützend in die Tumorvernichtung eingreifen soll, stellt einen weiteren wichtigen Punkt im Projekt dar. Durch verschiedenste Formulierungen sollen die Stabilität und Spezifität der Wirkstoffe so stark erhöht werden, dass eine optimale, stabile und toxische Wirkung auf das maligne (metastasierende) Melanom ohne Verursachung von Nebenwirkungen, ohne Einfluss oder Ausbildung von Resistenzen und Rezidiven auch auf dislozierte Metastasen erreicht wird. Zu guter Letzt

eröffnen die Peptidwirkstoffe die neue Chance durch mögliche Passage der Blut-Hirn-Schranke bis jetzt unerreichbare Melanom Metastasen im Hirn zu bekämpfen und dadurch die Heilungschancen enorm zu verbessern. Durch Studie der Toxizität, Stabilität, Einfluss auf das Immunsystem und verschiedener Applikationsmöglichkeiten sowie möglicher Dosissteigerung soll somit ein potentieller Start von klinischen Studien vorbereitet werden.

Abstract

In two preceding FWF-projects the fundament for the development of new anticancer therapies was laid based on a novel cancer-specific killing mechanism. In the project P20760-B11 we successfully proved that cancer cells and their metastases, as well as cells of chemo-resistant cancer types expose an exclusive and new target in form of the negatively charged lipid phosphatidylserine (PS) on their surface. That delivered the important basis for the second project P24608-B23 dealing with the design and optimization of cationic antitumor peptides, derived from the human host defense peptide Lactoferricin, an effector molecule of innate immunity, targeting PS to specifically enter cancer cells, thereby interacting independently on mutations or resistance of cancer cells. Two lead compounds of a number of potential candidates were discovered and tested in vivo in mouse xenografts for their toxicity on poorly treatable cancers of the skin and brain, the malignant melanoma and the glioblastoma, respectively. The peptides were applied for patent. The aim of the current project proposal is the further optimization of these antitumor peptides for the treatment of malignant melanoma in human. For achievement of this goal the following concepts are proposed using different technologies and methods. By screening for membrane-active amphipathic peptide derivatives of human lactoferricin in silico and in 2D and 3D in vitro systems of malignant melanoma and metastases thereof, further potentially active and cancer-specific peptides shall be discovered with even improved therapeutic indices compared to the peptides derived within the preceding FWF-projects. Different stability tests will be performed to ensure an effective application in vivo in presence of components of the blood or stomach. Active and stable candidates will then be studied for cancer-specific activity in mouse xenografts of human melanoma upon subcutaneous or intravenous injection, respectively. A further important feature for a successful and ongoing effect of therapy will be tested as the ability of the peptides to prevent reoccurrence of cancer and formation of metastases. Also the influence of the peptides on the immune system regarding a potential support in the destruction of cancer cells is one focus of the project. Last not least a purpose is the increase of the stability and specificity of the peptides by different approaches of formulations to finally gain an optimal and stable killing effect on malignant melanoma cells and their dislocated metastases without cause of side effects or formation of resistance or relapse. Last but not least a breakthrough in an effective treatment will be the ability of the peptides to pass the blood brain barrier to kill so far unreachable melanoma metastases in the brain. By study of toxicity, stability, influence on immune system and different approaches of formulated application of increased doses a potential successful start of clinical trials shall be prepared.

Projektkoordinator

- Universität Graz Institut für Molekulare Biowissenschaften (IMB)

Projektpartner

- Medizinische Universität Graz Zentrum für Medizinische Forschung
- Sanochemia Pharmazeutika AG